

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
 Internationales Büro
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 31/585, 31/57, 31/565 // (A61K 31/585, 31:565) (A61K 31/57, 31:565) (A61K 31/565, 31:565)</p>	A1	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/01342</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 16. Januar 1997 (16.01.97)</p>		
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; border: none;"> <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE96/01192</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 27. Juni 1996 (27.06.96)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 195 25 017.6 28. Juni 1995 (28.06.95) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHMIDT-GOLLWITZER, Karin [DE/DE]; Palmzeile 10 B, D-14129 Berlin (DE). KLEMANN, Walter [DE/DE]; Kastanienallee 21, D-14052 Berlin (DE).</p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; border: none;"> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, CA, CN, CZ, FI, HU, IL, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, RU, SK, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p> </td> </tr> </table>			<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE96/01192</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 27. Juni 1996 (27.06.96)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 195 25 017.6 28. Juni 1995 (28.06.95) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHMIDT-GOLLWITZER, Karin [DE/DE]; Palmzeile 10 B, D-14129 Berlin (DE). KLEMANN, Walter [DE/DE]; Kastanienallee 21, D-14052 Berlin (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, CA, CN, CZ, FI, HU, IL, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, RU, SK, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE96/01192</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 27. Juni 1996 (27.06.96)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 195 25 017.6 28. Juni 1995 (28.06.95) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHMIDT-GOLLWITZER, Karin [DE/DE]; Palmzeile 10 B, D-14129 Berlin (DE). KLEMANN, Walter [DE/DE]; Kastanienallee 21, D-14052 Berlin (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, CA, CN, CZ, FI, HU, IL, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, RU, SK, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>			
<p>(54) Title: PHARMACEUTICAL COMBINED PREPARATION, KIT AND METHOD FOR HORMONAL CONTRACEPTION</p> <p>(54) Bezeichnung: PHARMAZEUTISCHES KOMBINATIONSPRÄPARAT, KIT UND METHODE ZUR HORMONALEN KONTRAZEPTION</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention concerns a two-stage pharmaceutical combined preparation for hormonal contraception containing at least 30 daily doses. The hormonal active substance in the first stage is a combination of an oestrogen preparation and a gestagen preparation in single-stage form in a quantity at least sufficient to inhibit ovulation. In the second stage, the hormonal active substance is an oestrogen preparation only. The first stage comprises not less than 25 and not more than 77 daily discrete or continuous doses and the second stage comprises 5, 6 or 7 daily discrete or continuous doses, the total number of daily units being equal to the total number of days of the desired cycle, i.e. at least thirty and not more than eighty four. This combined preparation can be made available in, for example, monthly packaging and is used for controlling female fertility. It reduces to a minimum the oestrogen content in each individual dose and also has a low overall hormone content for the dosing cycle, while ensuring a high contraceptive reliability, low incidence of follicle development, excellent cycle control and reliable prevention of intercycle menstrual bleeding and unwanted side effects.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die vorliegende Erfindung beschreibt ein zweistufiges pharmazeutisches Kombinationspräparat zur hormonalen Kontrazeption enthaltend mindestens 30 tägliche Dosierungseinheiten, welches in seiner ersten Stufe als hormonellen Wirkstoff in Kombination ein Estrogen- und in mindestens zur Ovulationshemmung ausreichender Dosierung ein Gestagenpräparat in einstufiger Ausbildung und in der zweiten Stufe als hormonellen Wirkstoff lediglich ein Estrogenpräparat enthält, wobei die erste Stufe mindestens 25 und maximal 77 diskrete tägliche oder kontinuierliche Dosierungseinheiten und die zweite Stufe 5, 6 oder 7 tägliche diskrete oder kontinuierliche Dosierungseinheiten umfaßt und die Gesamtzahl der Tageseinheiten gleich der Gesamtzahl der Tage des gewünschten, mindestens 30 und maximal 84 Tage langen, Zyklus ist. Dieses beispielsweise als Monatspackung vorliegende Kombinationspräparat, das zur weiblichen Fertilitätskontrolle dient, gestattet einen möglichst niedrigen Estrogengehalt in jeder einzelnen Dosierungseinheit und weist auch einen niedrigen Gesamthormongehalt pro Verabreichungszyklus auf, bei hoher kontrazeptiver Sicherheit, geringer Inzidenz an Follikelentwicklung, einwandfreier Zykluskontrolle unter zuverlässiger Vermeidung von Zwischenblutungen sowie unerwünschter Nebenwirkungen.</p>				

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

Pharmazeutisches Kombinationspräparat, Kit und Methode zur hormonalen Kontrazeption

5

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein zweistufiges pharmazeutisches
10 Kombinationspräparat zur hormonalen Kontrazeption enthaltend mindestens 30
tägliche Dosierungseinheiten, welches in seiner ersten Stufe als hormonellen
Wirkstoff in Kombination ein Estrogen- und in mindestens zur Ovulationshemmung
ausreichender Dosierung ein Gestagenpräparat in einstufiger Ausbildung und in der
zweiten Stufe als hormonellen Wirkstoff lediglich ein Estrogenpräparat enthält, wobei
15 die erste Stufe mindestens 25 und maximal 77 diskrete tägliche oder kontinuierliche
Dosierungseinheiten und die zweite Stufe 5, 6 oder 7 tägliche diskrete oder
kontinuierliche Dosierungseinheiten umfaßt und die Gesamtzahl der Tageseinheiten
gleich der Gesamtzahl der Tage des gewünschten, mindestens 30 und maximal 84
Tage langen, Zyklus ist,

20 sowie eine entsprechende, dieses Kombinationspräparat enthaltende Packung
(kontrazeptionelles Kit) und
eine kontrazeptive Methode, die sich des vorstehenden Kontrazeptionspräparates
bedient.

25 Orale Kontrazeptiva in Form von Kombinationspräparaten sind als sogenannte
Einphasenpräparate seit 1960 bekannt. Diese Präparate bestehen aus 21
wirkstoffhaltigen Dosierungseinheiten und 7 wirkstofffreien Tabletten oder Dragees.
Die tägliche Dosierungseinheit ist aus einem Estrogen und Gestagen
zusammengesetzt. In Einphasenpräparaten ist die täglich zu verabreichende Dosis der
30 aktiven Stoffe in jeder Dosierungseinheit gleich hoch. Wenn die täglich zu
verabreichende Dosis der aktiven Bestandteile in den einzelnen Dosierungseinheiten
in einzelnen Abschnitten über den Verabreichungszyklus unterschiedlich ist, handelt
es sich um sogenannte Mehrphasenpräparate. Als besonders namhafter Vertreter sei
Triquilar® genannt

35 (DE-A 23 65 103).

Durch die Entwicklung neuer, wirksamerer Gestagene als die in den ersten oralen
Kontrazeptiva enthaltenen, konnte die tägliche Gestagendosierung kontinuierlich
verringert werden. Auch die tägliche Estrogendosierung konnte gesenkt werden,

obwohl als Estrogen in hormonalen Kontrazeptiva nach wie vor meist Ethinylestradiol enthalten ist.

Bei der Entwicklung neuer, verbesserter oraler Kontrazeptiva standen (und stehen) folgende drei Gesichtspunkte im Vordergrund:

5 Es soll

- (1) die kontrazeptive Sicherheit,
 - (2) eine gute Zykluskontrolle, d.h. geringe Inzidenz an Zwischenblutungen und
 - (3) ein Minimum an unerwünschten Nebenwirkungen
- gewährleistet sein.

- 10 Die kontrazeptive Sicherheit wird vor allem durch die Gestagenkomponente bewirkt. Deren tägliche Dosierungsmenge entspricht jeweils mindestens der Grenzdosis, die für das betreffende Gestagen zur Ovulationshemmung als erforderlich angesehen wird. Das in Kombinationspräparaten als Estrogen meistens verwendete Ethinylestradiol soll den ovulationshemmenden Effekt des Gestagens erhöhen und vor allem die
- 15 Zyklusstabilität gewährleisten. Die tägliche Dosis bei alleiniger Verabreichung des Ethinylestradiols, die für eine Hemmung der Ovulation verwendet werden muss, beträgt 100 µg.

- Kombinationspräparate mit der jüngsten Generation von Gestagenen sind z.B. die
- 20 Einphasenpräparate Femovan (DE-PS 2546062) oder Marvelon (DE-OS 2361120). Als Mehrphasenpräparat, dessen Dosierungseinheiten ein Gestagen der jüngsten Generation, nämlich Gestoden, enthalten, ist beispielsweise Milvane® zu nennen (EP- 0 148 724). Bei diesen Dreiphasenpräparaten werden in der ersten Phase zumeist 4-6 Dragees verabreicht, in der jedes Dragee eine Estrogenmenge in geringer
- 25 Dosis und ein Gestagen in geringer Dosis enthält. In der zweiten Phase von 4-6 Dragees enthält jede Dosierungseinheit ein Estrogen mit gleicher oder gering angehobener, maximal bis auf das 2 fache gesteigerte Dosis und ein Gestagen mit gleicher oder gering angehobener, maximal auf das 1.5 fach gesteigerte Dosis. In einer dritten Phase von 9-11 Einheiten enthält jedes Dragee ein Estrogen mit gleicher
- 30 oder wieder gesenkter, maximal auf den Ausgangswert erniedrigter Dosis und ein Gestagen mit weiter angehobener, maximal auf das 3 fache des Ausgangswertes gesteigerter Dosis. Daran schliessen sich 7 pillenfreie Tage an.

- Neuerdings sind auch mehrphasische Kombinationspräparate vorgeschlagen worden, die eine verlängerte, d.h. bis zu 24tägige Einnahme wirkstoffhaltiger
- 35 Dosierungseinheiten im 28tägigen Zyklus vorsehen können. Dabei steigt die tägliche Gestagen-Dosierungsmenge von der ersten über die zweite bis zur dritten Phase entweder an (EP-A 0 491 415) oder sie nimmt ab (EP-A 0 491 438). Zur

Vervollständigung des 28 Tage langen Zyklus schließen sich im ersten Fall 4 Blindpillentage, 4 Placebos oder aber 4 ausschließlich gestagenhaltige Dosierungseinheiten oder im zweiten Fall 4 bis 7 Blindpillentage oder 4 bis 7 Placebos an.

5

Die Entwicklung neuer oraler Kontrazeptiva mit verringerter täglicher Hormondosis hatte zum Ziel, die in epidemiologischen Studien beschriebenen Nebenwirkungen zu minimieren. Neuere epidemiologische Daten weisen auf einen solchen Trend zur besseren Verträglichkeit niedriger dosierter Präparate hinsichtlich kardiovaskulärer
10 Nebenwirkungen hin [Thorogood M, Oral Contraceptives and Cardiovascular Disease: An Epidemiologic Overview; Pharmacoepidemiology and Drug Safety, Vol 2: 3-16 (1993); Gerstman B B, Piper J M, Tomita D K, Ferguson W J, Stadel B V, Lundin F E; Oral Contraceptive Estrogen Dose and the Risk of Deep Venous Thromboembolic Disease, Am J E, Vol. 133, No 1, 32-36 (1991); Lidegaard O, Oral
15 contraception and risk of a cerebral thromboembolic attack: results of a case-control study; BMJ Vol 306, 956-63 (1993); Vessey M, Mant D, Smith A, Yeates D., Oral contraceptives and venous thromboembolism: findings in a large prospective study; BMJ, Vol 292, (1986); Mishell D R, Oral Contraception: Past, Present, and Future Perspectives; Int J Fertil, 36 Suppl., 7 - 18 (1991)].

20

Ein Zusammenhang zwischen der Höhe der täglichen Estrogendosis und der Häufigkeit kardiovaskulärer Komplikationen wird angenommen.

Das Präparat mit der zur Zeit niedrigst dosierten Estrogenmenge ist als Mercilon® im
25 Handel und enthält 20µg Ethinylestradiol in Kombination mit 150µg Desogestrel in jeder täglichen Dosierungseinheit über 21 Tage mit einem sich anschließenden 7 tägigen pillenfreien Intervall. Die Zykluskontrolle dieses Präparates ist im Vergleich zu Präparaten mit höherer Estrogendosis erwartungsgemäß etwas schlechter. Ein weiteres , klinisch bedeutsames Problem stellt die in mehreren Studien
30 übereinstimmend gemachte Beobachtung einer geringeren ovariellen Suppression des 20µg Ethinylestradiol enthaltenden Präparates dar. Es kommt offensichtlich unter dieser sehr niedrigen Estrogendosis bei vielen Frauen zur Heranreife von Follikeln, die mit Ultraschalluntersuchungen bzw. Hormonuntersuchungen nachgewiesen werden konnten [Lunell N O, Carlström K, Zador G, Ovulation inhibition with a
35 combined oral contraceptive containing 20 µg ethinylestradiol and 250 µg levonorgestrel; Acta Obstet Gynecol Scand Suppl. 88: 17-21 (1979); Mall-Haefeli M, Werner-Zodrow I, Huber P R, Klinische Erfahrungen mit Mercilon und Marvelon

unter besonderer Berücksichtigung der Ovar-Funktion; Geburtsh. und Frauenheilk. 51, 35-38, Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York (1991); Strobel E, Behandlung mit oralen Kontrazeptiva; Fortschr. Med. 110 Jg. Nr. 20 (1992); Letter to Editor, Contraception 45: 519-521 (1992); Teichmann A T, Brill K, Can Dose Reduction of Ethinylestradiol in OCs jeopardize Ovarian Suppression and Cycle Control? Abstract 5 Book, VIIIth World Congress on Human Reproduction, Bali, Indonesia (1993)].

Bis vor kurzem wurde eine mehrtägige Unterbrechung der Einnahme wirkstoffhaltiger Dragees für notwendig gehalten, um eine Entzugsblutung auszulösen und eine 10 ausreichende Zykluskontrolle zu gewährleisten.

Andere Präparate wurden beschrieben, die einen estrogenen und gestagenen Wirkstoff enthalten und die im allgemeinen über 21 Tage in gleichbleibenden Mengen in jeder einzelnen Dosierungseinheit verabreicht werden, bei denen der Einnahme dieser 15 einen estrogenen und gestagenen Wirkstoff enthaltenden Dosierungseinheiten die Einnahme ausschließlich Estrogen-haltiger Dosierungseinheiten (Ijzerman, US-A 3,502,772; Pasquale, US-A 4,921,843; Kuhl et al., EP-A 0 499 348) vorausgeht. Bei diesen Präparaten wird bei Einnahmebeginn entweder bereits am ersten Zyklustag (Kuhl) oder frühestens am zweiten Zyklustag (Pasquale) mit der Einnahme von 20 Dosierungseinheiten begonnen, die nur einen estrogenen Wirkstoff enthalten, und zwar in einer Dosierung, die unter der ovulationshemmenden Dosis der estrogenen Komponente liegt, wodurch es, insbesondere im ersten Einnahmezyklus, zu Follikelentwicklungen kommen kann. Follikelentwicklungen werden für Durchbruchovulationen verantwortlich gemacht (Chowdhury et al., "Escape" 25 ovulation in women due to the missing of low dose combination oral contraceptive pills, Contraception, 22: 241-247, 1980; Molloy B.G. et al., "Missed pill" conception: fact or fiction? Brit.Med.J. 290, 1474-1475, 1985). Der kontrazeptive Schutz ist dadurch in Frage gestellt. Das Risiko einer Schwangerschaft ist daher insbesondere bei Einnahmefehlern unter den 20µg-Ethinylestradiol Präparaten hoch.

30 Die DE-OS 43 13 926 ein mindestens vierphasiges pharmazeutisches Präparat zur Kontrazeption aus einer fixen oder sequentiellen, mindestens dreiphasigen Kombination von Ethinylestradiol oder Mestranol oder einem anderen synthetischen Estrogen sowie einem Gestagen und einem mindestens in der vierten Phase des 35 Zyklus zu applizierenden Estrogenpräparat, das Ethinylestradiol oder Mestranol und/oder ein anderes synthetisches und/oder körpereigenes Estrogen enthält. Dieses Präparat ist über den gesamten Zyklus der Frau zu verabreichen und ist auf eine 28tägige Verabreichung beschränkt.

Allen bisher am Markt befindlichen Präparaten zur hormonalen Kontrazeption ist gemein, daß deren jeweilige Verpackungseinheit auf einen 28-tägigen Einnahmezyklus ausgerichtet ist (4-Wochenrhythmus). Für einen einjährigen, d.h. 12-monatigen, Verhütungszeitraum ist also die Einnahme des Inhalts von 13
5 Verpackungseinheiten erforderlich.

Es ist allerdings bereits seit langer Zeit bekannt, daß sich der Eintritt der Menstruation unter der Einnahme eines oralen Kontrazeptivums durch kontinuierliche tägliche Einnahme sowohl estrogen- als insbesondere gestagenhaltiger
10 Dosierungseinheiten bis zur Beendigung der Einnahme der gestagenhaltigen Dosierungseinheiten hinausschieben läßt [Hamerlynck J. V. Th. H. et al., Contraception 35,3: 199-205 (1987); Luodon N. B., IPPF Med Bull 13,1: 2-3 (1979); Luodon N. B. et al., Brit Med J 60085: 487-490 (1977/2)]. Nach dem Absetzen der gestagenhaltigen Dosierungseinheiten tritt eine Entzugsblutung auf. Das
15 ovulationshemmende Mittel gemäß der EP-A 0 499 348 ist zwar nicht auf einen gewünschten Einnahmezyklus von 28 Tagen beschränkt, jedoch bleibt dort die Anzahl der sowohl estrogen- als auch gestagenhaltigen Hormontageseinheiten auf eine Obergrenze von 23 Tageseinheiten beschränkt.

20 Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein Kombinationspräparat mit möglichst niedrigem Estrogengehalt in jeder einzelnen Dosierungseinheit aber auch mit einem niedrigen Gesamthormongehalt pro Verabreichungszyklus zur Verfügung zu stellen, wobei bei hoher kontrazeptiver Sicherheit bereits auch im ersten Einnahmezyklus eine möglichst geringe Inzidenz an Follikelentwicklung, eine
25 einwandfreie Zykluskontrolle unter zuverlässiger Vermeidung von Zwischenblutungen wie Durchbruchblutungen und "spottings" erreicht und unerwünschte Nebenwirkungen vermieden werden sollen.

Diese Aufgabe wird durch die Bereitstellung des eingangs beschriebenen
30 zweistufigen Kombinationspräparates sowie eine entsprechende, dieses Kombinationspräparat enthaltende Packung (kontrazeptionelles Kit) und eine kontrazeptive Methode, die sich des beschriebenen Kontrazeptionspräparates bedient, gelöst.

Bevorzugte Ausführungsformen vorliegender Erfindung betreffen ein pharmazeutisches Kombinationspräparat der eingangs angegebenen Art, bei dem

- 5 - die erste Stufe 25 oder 26 tägliche Dosierungseinheiten umfaßt,
 - die erste Stufe mindestens 28 und maximal 84 tägliche
Dosierungseinheiten umfaßt,
 - die erste Stufe 28 tägliche Dosierungseinheiten umfaßt.
 - die erste Stufe 28 plus 7 oder 28 plus ein Mehrfaches von 7 tägliche
10 Dosierungseinheiten umfaßt,
 - die zweite Stufe 7 tägliche Dosierungseinheiten umfaßt.
 - die erste Stufe 25 oder 26 tägliche Dosierungseinheiten und die zweite
Stufe 5 oder 6 tägliche Dosierungseinheiten umfaßt, so daß das
Kombinationspräparat insgesamt 30 oder 31 tägliche
15 Dosierungseinheiten aufweist.

Die vorliegende Erfindung betrifft des weiteren ein kontrazeptionelles Kit enthaltend mindestens 30 und maximal 84 tägliche, jeweils mindestens einen hormonellen Wirkstoff enthaltende, Dosierungseinheiten mit einer ersten und einer zweiten Stufe,
20 welches in seiner ersten Stufe als hormonellen Wirkstoff in Kombination ein Estrogen- und in mindestens zur Ovulationshemmung ausreichender Dosierung ein Gestagenpräparat in einstufiger Ausbildung und in der zweiten Stufe als hormonellen Wirkstoff lediglich ein Estrogenpräparat enthält, wobei die erste Stufe mindestens 25 und maximal 77 diskrete tägliche oder kontinuierliche Dosierungseinheiten und die
25 zweite Stufe 5, 6 oder 7 tägliche diskrete oder kontinuierliche Dosierungseinheiten umfaßt und die Gesamtzahl der Tageseinheiten gleich der Gesamtzahl der Tage des gewünschten, mindestens 30 und maximal 84 Tage langen, Zyklus ist.

Bevorzugte kontrazeptionelle Kits gemäß vorliegender Erfindung zeichnen sich
30 dadurch aus, daß deren

- erste Stufe 25 oder 26 tägliche Dosierungseinheiten umfaßt,
- erste Stufe mindestens 28 und maximal 84 tägliche Dosierungseinheiten
umfaßt,
- erste Stufe 28 tägliche Dosierungseinheiten umfaßt,
35 - erste Stufe 28 plus 7 oder 28 plus ein Mehrfaches von 7 täglichen
Dosierungseinheiten umfaßt,
- zweite Stufe 7 tägliche Dosierungseinheiten umfaßt,

- erste Stufe 25 oder 26 tägliche Dosierungseinheiten und deren zweite Stufe 5 oder 6 tägliche Dosierungseinheiten umfaßt, so daß das Kit insgesamt 30 oder 31 tägliche Dosierungseinheiten aufweist.

- 5 In einer weiteren Ausführungsform des erfindungsgemäßen kontrazeptionellen Kits befinden sich die Dosierungseinheiten der ersten Stufe teilweise in sich periodisch wiederholenden Untereinheiten, die räumlich und/oder durch andere Markierungen voneinander getrennt sind.
- 10 Vorzugsweise befinden sich die Dosierungseinheiten frühestens ab der 26. täglichen Dosierungseinheit in Untereinheiten, lassen sich die einzelnen Untereinheiten durch Perforierungen oder andere zum Abtrennen geeignete Vorrichtungen voneinander trennen, sind in den separaten Untereinheiten jeweils 7 Dosierungseinheiten enthalten, umfaßt die erste Stufe 28 plus 7 oder 28 plus ein Mehrfaches von 7
- 15 täglichen Dosierungseinheiten und/oder die zweite Stufe 7 tägliche Dosierungseinheiten.

Bei der erfindungsgemäßen kontrazeptiven Methode, die sich des beschriebenen Kombinationspräparates bedient, wird in der ersten Stufe beginnend mit dem ersten

20 Zyklustag eine Dosierungseinheit enthaltend ein Estrogen in Kombination mit einer gestagenen Komponente täglich über mindestens 25 und maximal 77 Tage verabreicht. Daran schließt sich die zweite Stufe an, in der über den verbleibenden Zeitraum zum mindestens 30 und maximal 84 Tage umfassenden Zyklus über 5, 6 oder 7 Tage ein Estrogen verabreicht wird. Es wird also an jedem Tag des Zyklus

25 eine einen hormonellen Wirkstoff enthaltende Dosierungseinheit verabreicht.

Bei Einnahme des erfindungsgemäßen Kombinationspräparates wird die Rekrutierung des dominanten Follikels, die im spontanen Zyklus während der ersten 6 Tage des Menstruationszyklus erfolgt, effizient unterdrückt. Somit lassen sich mit dem

30 Kombinationspräparat der vorliegenden Erfindung die Follikelentwicklung unterdrücken und damit Durchbruchsovulationen vermeiden, wodurch die kontrazeptive Sicherheit erhöht wird.

Dies ist vor allem bei Einnahmefehlern von eminenter Wichtigkeit, und zwar insbesondere bei hormonalen Kontrazeptiva mit niedriger täglicher Ethinylestradiol-

35 Dosismenge. Da bei 25% der Frauen, die die Pille nehmen, Einnahmefehler (Auslassen von Dosierungseinheiten oder Verlängerung des Intervalls auf über 24 Stunden zwischen der täglichen Einnahme zweier Dosierungseinheiten) bekannt sind (Finlay I.G., Scott M.B.G.: Patterns of contraceptive pill-taking in an inner city practice. Br.Med.J. 1986, 293: 601-602), erhöht das erfindungsgemäße

Kombinationspräparat, wenn es als ovulationshemmendes Mittel verwendet wird, die kontrazeptive Sicherheit. Dies trifft insbesondere bei niedrigst dosierten Präparaten zu.

- 5 Insbesondere aber führt diese höhere Anzahl sowohl estrogen- als auch gestagenhaltiger täglicher Dosierungseinheiten zu einer Zyklusverlängerung und einer geringeren Häufigkeit von Abbruchblutungen.

Die anschließende Stufe, in der über 5, 6 oder 7 Tage Dosierungseinheiten täglich verabreicht werden, die nur eine estrogene Komponente als hormonalen Wirkstoff
10 enthalten, gewährleistet eine Abbruchsblutung und bewirkt eine Stimulierung von Progesteronrezeptoren im Endometrium, wodurch im folgenden Verabreichungszyklus eine verringerte Zwischenblutungsrate verglichen mit herkömmlichen, niedrig dosierten Präparaten erreicht wird.

- 15 In Verbindung mit der verlängerten Phase der Verabreichung estrogen- und gestagenhaltiger Dosierungseinheiten wird so zum Beispiel eine Verlängerung der Menstruationszyklen auf 30 bzw. 31 Tage möglich (Monatspackung) möglich.

Gemäß der bevorzugten Varianten ist eine beliebiges Herausschieben der
20 Abbruchblutung bis nach dem Tag 77 möglich, die nach dem Absetzen der estrogen- und gestagenhaltiger Dosierungseinheiten einsetzt.

Eine variable Handhabung des Einleitens der Abbruchblutung ist mit dem kontrazeptionellen Kit gemäß vorliegender Erfindung möglich, bei dem sich die
25 Dosierungseinheiten der ersten Stufe, frühestens ab der 26. täglichen Dosierungseinheit, in Untereinheiten befinden, welche sich aufgrund vorhandener Perforierungen oder anderer zum Abtrennen geeigneter Vorrichtungen voneinander trennen lassen.

- 30 Das erfindungsgemäße kontrazeptionelle Kit ist zum Beispiel in Form eines Blisters ausgebildet, bei welchem sich jeweils einzelne Segmente, die vorzugsweise jeweils 7 Dosierungseinheiten der ersten Stufe enthalten, aufgrund von auf der Basisplatte des Blisters angebrachter Perforierungen bequem und einfach abtrennen lassen.

Es ist aber auch möglich, daß die Untereinheiten jeweils als eigene, separate Blister
35 vorliegen oder die beispielsweise 28 Dosierungseinheiten der ersten Stufe in einem ersten Blister und die folgenden Dosierungseinheiten der ersten Stufe in einem zweiten Blister, bei dem sich in der beschriebenen Weise Untereinheiten durch Perforierungen abtrennen lassen.

Vorzugsweise wird in allen Ausführungsformen der Erfindung das Estrogen der ersten Hormonkomponente ausgewählt aus der Gruppe der Verbindungen

5 17 β -Estradiol,
 Ethinylestradiol und
 17 β -Estradiolvalerat

und das Gestagen ausgewählt aus der Gruppe der Verbindungen

10 Dienogest
 Gestoden,
 Levonorgestrel,
 Desogestrel,
 3-Ketodesogestrel,
15 Drospironenon,
 Cyptoeronacetat,
 Norgestimat und
 Norethisteron sowie

20 das Estrogen der zweiten Hormonkomponente ausgewählt aus der Gruppe der Verbindungen

 17 β -Estradiol,
 Ethinylestradiol und
25 17 β -Estradiolvalerat.

Vorzugsweise ist in der vorliegenden Erfindung das Estrogen der ersten Hormonkomponente in jeder täglichen Dosierungseinheit in einer Dosis von

30 1.0 bis 6.0 mg 17 β -Estradiol,
 0.015 bis 0.025 mg Ethinylestradiol,
 1.0 bis 4.0 mg 17 β -Estradiolvalerat

und das Gestagen in jeder täglichen Dosierungseinheit in einer Dosis von

35 1.0 bis 3.0 mg Dienogest
 0.05 bis 0.075 mg Gestoden,
 0.05 bis 0.125 mg Levonorgestrel,
 0.06 bis 0.15 mg Desogestrel,
 0.06 bis 0.15 mg 3-Ketodesogestrel,

10

1.0 bis 3.0 mg Drospironenon,
1.0 bis 2.0 mg Cyproteronacetat,
0.2 mg bis 0.3 mg Norgestimat,
0.35 bis 0.75 mg Norethisteron

5

enthalten.

Die zweite Hormonkomponente enthält das Estrogen in jeder täglichen Dosierungseinheit vorzugsweise in einer Menge von

10

1.0 bis 6.0 mg 17 β -Estradiol,
0.002 bis 0.04 mg Ethinylestradiol,
1.0 bis 4.0 mg 17 β -Estradiolvalerat.

15 Gemäß einer besonders bevorzugten Ausführungsform enthält die zweite Hormonkomponente als Estrogen Ethinylestradiol in jeder täglichen Dosierungseinheit in einer Menge von 0.01 bis 0.015 mg.

Als Estrogen für die erste sowohl als auch die zweite Hormonkomponente kommt in
20 erster Linie Ethinylestradiol oder das natürliche Estradiol in Betracht.

Von den genannten Gestagenen für die zweite Hormonkomponente ist Gestoden hervorzuheben; auch Levonorgestrel ist bevorzugt.

25 17 β -Estradiolvalerat, welches als Estrogen sowohl in der ersten als auch in der zweiten Hormonkomponente enthalten sein kann, ist nur als ein möglicher Vertreter dieser 17 β -Estradiolester genannt; auch andere derartige, homologe Ester können als estrogene Komponente im Rahmen der vorliegenden Erfindung verwendet werden.

30

Das nachfolgende Beispiel dient der näheren Erläuterung der vorliegenden Erfindung:

Beispiel 1:

	Tag	1	2	3	4	5	6	7
	Zusammensetzung	C	C	C	C	C	C	C
5	Tag	8	9	10	11	12	13	14
	Zusammensetzung	C	C	C	C	C	C	C
	Tag	15	16	17	18	19	20	21
10	Zusammensetzung	C	C	C	C	C	C	C
	Tag	22	23	24	25			
	Zusammensetzung	C	C	C	C			
15	Tag	26	27	28	29	30		
	Zusammensetzung	E	E	E	E	E		

Beispiel 2:

20	Tag	1	2	3	4	5	6	7
	Zusammensetzung	C	C	C	C	C	C	C
	Tag	8	9	10	11	12	13	14
25	Zusammensetzung	C	C	C	C	C	C	C
	Tag	15	16	17	18	19	20	21
	Zusammensetzung	C	C	C	C	C	C	C
30	Tag	22	23	24	25	26		
	Zusammensetzung	C	C	C	C	C		
	Tag	27	28	29	30	31		
	Zusammensetzung	E	E	E	E	E		

35

Beispiel 3:

	Tag	1	2	3	4	5	6	7
	Zusammensetzung	C	C	C	C	C	C	C
5	Tag	8	9	10	11	12	13	14
	Zusammensetzung	C	C	C	C	C	C	C
	Tag	15	16	17	18	19	20	21
10	Zusammensetzung	C	C	C	C	C	C	C
	Tag	22	23	24	25			
	Zusammensetzung	C	C	C	C			
15	Tag	26	27	28	29	30	31	
	Zusammensetzung	E	E	E	E	E	E	

Beispiel 4:

20	Tag	1	2	3	4	5	6	7
	Zusammensetzung	C	C	C	C	C	C	C
	Tag	8	9	10	11	12	13	14
25	Zusammensetzung	C	C	C	C	C	C	C
	Tag	15	16	17	18	19	20	21
	Zusammensetzung	C	C	C	C	C	C	C
30	Tag	22	23	24	25	26	27	28
	Zusammensetzung	C	C	C	C	C	C	C
	Tag	29	30	31	32	33	34	35
	Zusammensetzung	C	C	C	C	C	C	C
35	Tag	36	37	38	39	40	41	42
	Zusammensetzung	C	C	C	C	C	C	C
	Tag	43	44	45	46	47	48	49

				13			
	Zusammensetzung	C	C	C	C	C	C
	Tag	50	51	52	53	54	55
	Zusammensetzung	C	C	C	C	C	C
5	Tag	57	58	59	60	61	62
	Zusammensetzung	E	E	E	E	E	E
10	Beispiel 5:						
	Tag	1	2	3	4	5	6
	Zusammensetzung	C	C	C	C	C	C
15	Tag	8	9	10	11	12	13
	Zusammensetzung	C	C	C	C	C	C
	Tag	15	16	17	18	19	20
	Zusammensetzung	C	C	C	C	C	C
20	Tag	22	23	24	25	26	27
	Zusammensetzung	C	C	C	C	C	C
	Tag	29	30	31	32	33	34
25	Zusammensetzung	C	C	C	C	C	C
	Tag	36	37	38	39	40	41
	Zusammensetzung	C	C	C	C	C	C
30	Tag	43	44	45	46	47	48
	Zusammensetzung	C	C	C	C	C	C
	Tag	50	51	52	53	54	55
	Zusammensetzung	C	C	C	C	C	C
35	Tag	57	58	59	60	61	62
	Zusammensetzung	C	C	C	C	C	C

				14				
	Tag	64	65	66	67	68	69	70
	Zusammensetzung	C	C	C	C	C	C	C
	Tag	71	72	73	74	75	76	77
5	Zusammensetzung	C	C	C	C	C	C	C
	Tag	78	79	80	81	82	83	84
	Zusammensetzung	E	E	E	E	E	E	E
10								
	Beispiel 6:							
	Tag	1	2	3	4	5	6	7
	Zusammensetzung	C	C	C	C	C	C	C
15	Tag	8	9	10	11	12	13	14
	Zusammensetzung	C	C	C	C	C	C	C
	Tag	15	16	17	18	19	20	21
20	Zusammensetzung	C	C	C	C	C	C	C
	Tag	22	23	24	25	26	27	28
	Zusammensetzung	C	C	C	C	C	C	C
25	Tag	29	30	31	32	33	34	35
	Zusammensetzung	C	C	C	C	C	C	C
	Tag	36	37	38	39	40	41	42
	Zusammensetzung	C	C	C	C	C	C	C
30	Tag	43	44	45	46	47	48	49
	Zusammensetzung	C	C	C	C	C	C	C
	Tag	50	51	52	53	54	55	56
35	Zusammensetzung	E	E	E	E	E	E	E

Tag = Tag des Menstruationszyklus, Tag 1 ist der erste Blutungstag

C = Kombination von Estrogen und Gestagen (= erste Hormonkomponente)

E = Estrogen (= zweite Hormonkomponente), P = Perforierung

Die Formulierung der Dosierungseinheiten erfolgt konventionell unter Verwendung von für die Herstellung Estrogen-/Gestagen- sowie ausschließlich Estrogen-haltiger Tabletten, Pillen, Dragees, etc. bekannter Hilfsstoffe.

- 5 Das erfindungsgemäße Kombinationspräparat dient der Empfängnisverhütung für die Frau durch Verabreichung der täglichen Dosierungseinheiten der ersten Hormonkomponente über mindestens 25 und maximal 77 Tage, beginnend am Tag eins des Menstruationszyklus (erster Tag der Menstruationsblutung), gefolgt von 5, 6 oder 7 täglichen Dosierungseinheiten der zweiten Hormonkomponente, die
10 ausschließlich ein Estrogen (E) enthalten, während insgesamt mindestens 30 und maximal 84 Tagen im Verabreichungszyklus. Im zweiten (nächsten) Menstruationszyklus wird an dessen Tag eins ohne Einnahmepause mit der Einnahme der ersten Dosierungseinheit der ersten Hormonkomponente einer neuen Verpackungseinheit (Kit) des erfindungsgemäßen pharmazeutischen
15 Kombinationspräparates weiterverfahren.

Mit diesem Kombinationspräparat kann eine ausgeprägte ovarielle Suppression ohne häufige Follikelanreifung sowie hervorragender Zykluskontrolle bei niedriger täglicher Estrogendosierung, niedriger Gesamttestrogen- sowie niedriger
20 Gesamthormonmenge pro Verabreichungszyklus erreicht werden.

Die Vorteile dieses über mindestens 30 und höchstens 84 Tage pro Zyklus verabreichten, erfindungsgemäßen Kombinationspräparates (ovulationshemmendes Mittel) gegenüber den bisher beschriebenen Präparaten, insbesondere denen mit einer
25 täglichen Ethinylestradiol-Dosis von weniger als 30µg und solchen mit pillenfreiem Intervall, lassen sich wie folgt charakterisieren:

1. Eine signifikant geringere Häufigkeit von Follikelentwicklungen bei der
30 Anwenderin. Dies bedeutet eine geringere Gefahr von Durchbruchovulationen und damit eine grössere kontrazeptive Zuverlässigkeit insbesondere bei Einnahmefehlern.
2. Die Rekrutierung des dominanten Follikels wird durch die Verlängerung der
35 Einnahme der Kombination wirksam unterdrückt.
3. Die Einnahme von 5, 6 oder 7 täglichen Estrogen-Dosierungseinheiten im Anschluss an die Verabreichung der Kombinationsdosierung der ersten Stufe führt zu einer deutlich verbesserten Zykluskontrolle und zu einer

geringeren Inzidenz von Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen im Rahmen des prämenstruellen Syndroms.

4. Andere klinische Symptome, die auf stark fluktuierende endogene Estrogenspiegel zurückzuführen sind, wie beispielsweise Brustspannen, sind aufgrund der bedeutend stärkeren ovariellen Supprimierung ebenfalls deutlich verringert.
 5. Durch die Blutungsfreiheit (Amenorrhoe) über einen längeren Zeitraum erhöht sich die Akzeptanz durch die Anwenderin; dies gilt insbesondere mit steigender Zahl der Dosierungseinheiten in der ersten Stufe.
 6. Die mit bzw. durch die Blutungen eintretenden negativen Effekte, wie z.B. Anämie, Krämpfe, Unwohlsein etc. treten seltener auf.
 7. Konstante niedrige Estrogen- und Gestagenspiegel; dadurch Vermeidung metabolischer Schwankungen und damit einhergehende Verbesserung der Verträglichkeit.
 8. Eine eventuelle Schwangerschaft aufgrund von Einnahmefehlern wird durch die nach dem Absetzen der estrogen- und gestagenhaltigen Dosierungseinheiten dann ausbleibende Abbruchblutung erkennbar.
- Die Formulierung eines Estrogens und Gestagens für die Herstellung eines erfindungsgemäßen Kombinationspräparates erfolgt vollkommen analog wie es bereits für herkömmliche orale Kontrazeptiva mit 21tägiger Einnahmedauer der Wirkstoffe, wie beispielsweise Femovan® (Ethinylestradiol/Gestoden) oder Microgynon® (Ethinylestradiol/Levonorgestrel) bekannt ist. Die Formulierung der ausschließlich Estrogen-haltigen Dosierungseinheiten kann ebenso ganz analog wie es für schon erhältliche, zur oralen Anwendung bestimmten Estrogen-haltige Mittel, beispielsweise ProgynonC®, bekannt ist, durchgeführt werden.
- Die Dosierungseinheiten der ersten Stufe des erfindungsgemäßen Präparates können auch in Form eines Pflasters (transdermale Applikation), eines Implants oder einer anderen Depotformulierung ausgebildet sein und so kontinuierlich appliziert werden.

Als Verpackungsform für das erfindungsgemäße Kombinationspräparat dient im allgemeinen eine Blisterpackung, die in der erfindungsgemäßen Art ausgebildet ist; jedoch sind auch andere für diesen Zweck bekannte Verpackungsformen denkbar.

- 5 Zur Bestimmung wirkequivalenter Mengen von Ethinylestradiol und 17 β -Estradiol einerseits und verschiedener Gestagene wie Gestoden, Levonorgestrel, Desogestrel und 3-Ketodesogestrel andererseits wird auf die in der EP-A- 0 253 607 gemachten Angaben verwiesen. Weitere Einzelheiten zur Bestimmung von Dosisäquivalenten verschiedener gestagener Wirkstoffe finden sich beispielsweise in "Probleme der
- 10 Dosisfindung: Sexualhormone"; F. Neumann et al. in "Arzneimittelforschung" (Drug Research) 27, 2a, 296 - 318 (1977) sowie in "Aktuelle Entwicklungen in der hormonalen Kontrazeption"; H. Kuhl in "Gynäkologie" 25: 231 - 240 (1992).

Patentansprüche

1. Zweistufiges pharmazeutisches Kombinationspräparat zur hormonalen
5 Kontrazeption enthaltend mindestens 30 tägliche Dosierungseinheiten, welches in
seiner ersten Stufe als hormonellen Wirkstoff in Kombination ein Estrogen- und in
mindestens zur Ovulationshemmung ausreichender Dosierung ein Gestagenpräparat
in einstufiger Ausbildung und in der zweiten Stufe als hormonellen Wirkstoff
lediglich ein Estrogenpräparat enthält, wobei die erste Stufe mindestens 25 und
10 maximal 77 diskrete tägliche oder kontinuierliche Dosierungseinheiten und die zweite
Stufe 5, 6 oder 7 tägliche diskrete oder kontinuierliche Dosierungseinheiten umfaßt
und die Gesamtzahl der Tageseinheiten gleich der Gesamtzahl der Tage des
gewünschten, mindestens 30 und maximal 84 Tage langen, Zyklus ist,
- 15 2. Kombinationspräparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die erste
Stufe 25 oder 26 tägliche Dosierungseinheiten umfaßt.
3. Kombinationspräparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die erste
Stufe mindestens 28 und maximal 84 tägliche Dosierungseinheiten umfaßt.
- 20 4. Kombinationspräparat nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die erste
Stufe 28 tägliche Dosierungseinheiten umfaßt.
5. Kombinationspräparat nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die erste
25 Stufe 28 plus 7 oder 28 plus ein Mehrfaches von 7 tägliche Dosierungseinheiten
umfaßt.
6. Kombinationspräparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die
zweite Stufe 7 tägliche Dosierungseinheiten umfaßt.
- 30 7. Kombinationspräparat nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die
zweite Stufe 5 oder 6 tägliche Dosierungseinheiten umfaßt, so daß das
Kombinationspräparat insgesamt 30 oder 31 tägliche Dosierungseinheiten aufweist.
- 35 8. Kombinationspräparat nach einem der vorstehenden Ansprüche 1 bis 7,
dadurch gekennzeichnet, daß das Estrogen der ersten Stufe aus der Gruppe der
Verbindungen

17 β -Estradiol,

Ethinylestradiol und
17 β -Estradiolvalerat

und das Gestagen aus der Gruppe der Verbindungen

- 5 Dienogest
 Gestoden,
 Levonorgestrel,
 Desogestrel,
 3-Ketodesogestrel,
10 Drospironenon,
 Cyptoeronacetat,
 Norgestimat und
 Norethisteron sowie

15 das Estrogen der zweiten Hormonkomponente aus der Gruppe der Verbindungen.

17 β -Estradiol,
Ethinylestradiol und
17 β -Estradiolvalerat

20 ausgewählt ist.

9. Kombinationspräparat nach einem der vorstehenden Ansprüche 1 bis 8,
dadurch gekennzeichnet, daß das Estrogen der ersten Stufe in jeder täglichen
25 Dosierungseinheit in einer Dosis von

1.0 bis 6.0 mg 17 β -Estradiol,
0.015 bis 0.025 mg Ethinylestradiol,
1.0 bis 4.0 mg 17 β -Estradiolvalerat

30 und das Gestagen in jeder täglichen Dosierungseinheit in einer Dosis von

- 1.0 bis 3.0 mg Dienogest
 0.05 bis 0.075 mg Gestoden
 0.05 bis 0.125 mg Levonorgestrel
35 0.06 bis 0.15 mg Desogestrel
 0.06 bis 0.15 mg 3-Ketodesogestrel
 1.0 bis 3.0 mg Drospironenon
 1.0 bis 2.0 mg Cyptoeronacetat
 0.2 mg bis 0.3 mg Norgestimat

0.35 bis 0.75 mg Norethisteron

enthalten ist.

- 5 10. Kombinationspräparat nach einem der vorstehenden Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß in der zweiten Stufe in jeder täglichen Dosierungseinheit eine Menge von

10 1.0 bis 6.0 mg 17 β -Estradiol,
0.002 bis 0.04 mg Ethinylestradiol,
1.0 bis 4.0 mg 17 β -Estradiolvalerat

enthalten ist.

- 15 11. Kontrazeptionelles Kit enthaltend mindestens 30 tägliche, jeweils mindestens einen hormonellen Wirkstoff enthaltende, Dosierungseinheiten mit einer ersten und einer zweiten Stufe,
welches in seiner ersten Stufe als hormonellen Wirkstoff in Kombination ein Estrogen- und in mindestens zur Ovulationshemmung ausreichender Dosierung ein
20 Gestagenpräparat in einstufiger Ausbildung und in der zweiten Stufe als hormonellen Wirkstoff lediglich ein Estrogenpräparat enthält, wobei die erste Stufe mindestens 25 und maximal 77 diskrete tägliche oder kontinuierliche Dosierungseinheiten und die zweite Stufe 5, 6 oder 7 tägliche diskrete oder kontinuierliche Dosierungseinheiten umfaßt und die Gesamtzahl der Tageseinheiten gleich der Gesamtzahl der Tage des
25 gewünschten, mindestens 30 und maximal 84 Tage langen, Zyklus ist.

12. Kontrazeptionelles Kit nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß dessen erste Stufe 25 oder 26 tägliche Dosierungseinheiten umfaßt.

- 30 13. Kontrazeptionelles Kit nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß die erste Stufe mindestens 28 und maximal 84 tägliche Dosierungseinheiten umfaßt.

14. Kontrazeptionelles Kit nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß die erste Stufe 28 tägliche Dosierungseinheiten umfaßt.

35

15. Kontrazeptionelles Kit nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß die erste Stufe 28 plus 7 oder 28 plus ein Mehrfaches von 7 tägliche Dosierungseinheiten umfaßt.

16. Kontrazeptionelles Kit nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß die zweite Stufe 7 tägliche Dosierungseinheiten umfaßt.

17. Kontrazeptionelles Kit nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß die zweite Stufe 5 oder 6 tägliche Dosierungseinheiten umfaßt, so daß das Kit insgesamt 30 oder 31 tägliche Dosierungseinheiten aufweist.

18. Kontrazeptionelles Kit nach einem der vorstehenden Ansprüche 11 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß das Estrogen der ersten Stufe aus der Gruppe der Verbindungen

17 β -Estradiol,
Ethinylestradiol und
17 β -Estradiolvalerat

15

und das Gestagen aus der Gruppe der Verbindungen

Dienogest
Gestoden,
Levonorgestrel,
Desogestrel,
3-Ketodesogestrel,
Drospironenon,
Cyptoeronacetat,
Norgestimat und
Norethisteron sowie

20

25

das Estrogen der zweiten Hormonkomponente aus der Gruppe der Verbindungen.

17 β -Estradiol,
Ethinylestradiol und
17 β -Estradiolvalerat

30

ausgewählt ist.

19. Kontrazeptionelles Kit nach einem der vorstehenden Ansprüche 11 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß das Estrogen der ersten Stufe in jeder täglichen Dosierungseinheit in einer Dosis von

1.0 bis 6.0 mg 17 β -Estradiol,

0.015 bis 0.025 mg Ethinylestradiol,
1.0 bis 4.0 mg 17 β -Estradiolvalerat

und das Gestagen in jeder täglichen Dosierungseinheit in einer Dosis von

- 5 1.0 bis 3.0 mg Dienogest
 0.05 bis 0.075 mg Gestoden
 0.05 bis 0.125 mg Levonorgestrel
 0.06 bis 0.15 mg Desogestrel
 0.06 bis 0.15 mg 3-Ketodesogestrel
10 1.0 bis 3.0 mg Drospironenon
 1.0 bis 2.0 mg Cyptoeronacetat
 0.2 mg bis 0.3 mg Norgestimat
 0.35 bis 0.75 mg Norethisteron

15 enthalten ist.

20. Kontrazeptionelles Kit nach einem der vorstehenden Ansprüche 11 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß in der zweiten Stufe in jeder täglichen Dosierungseinheit eine Menge von

20

1.0 bis 6.0 mg 17 β -Estradiol,
0.002 bis 0.04 mg Ethinylestradiol,
1.0 bis 4.0 mg 17 β -Estradiolvalerat

25 enthalten ist.

21. Kontrazeptionelles Kit enthaltend mindestens 30 tägliche, jeweils mindestens einen hormonellen Wirkstoff enthaltende, Dosierungseinheiten mit einer ersten und einer zweiten Stufe,

- 30 welches in seiner ersten Stufe als hormonellen Wirkstoff in Kombination ein Estrogen- und in mindestens zur Ovulationshemmung ausreichender Dosierung ein Gestagenpräparat in einstufiger Ausbildung und in seiner zweiten Stufe als hormonellen Wirkstoff lediglich ein Estrogenpräparat enthält, wobei die erste Stufe mindestens 25 und maximal 77 diskrete tägliche oder kontinuierliche
35 Dosierungseinheiten und die zweite Stufe 5, 6 oder 7 tägliche diskrete oder kontinuierliche Dosierungseinheiten umfaßt und die Gesamtzahl der Tageseinheiten gleich der Gesamtzahl der Tage des gewünschten, mindestens 30 und maximal 84 Tage langen, Zyklus ist,

wobei sich die Dosierungseinheiten der ersten Stufe teilweise in sich periodisch wiederholenden Untereinheiten befinden, die räumlich und/oder durch andere Markierungen voneinander getrennt sind.

- 5 22. Kontrazeptionelles Kit nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß sich die Dosierungseinheiten frühestens ab der 26. täglichen Dosierungseinheit in Untereinheiten befinden.

23. Kontrazeptionelles Kit nach Anspruch 21 oder 22, dadurch gekennzeichnet,
10 daß sich die einzelnen Untereinheiten durch Perforierungen oder andere zum Abtrennen geeignete Vorrichtungen voneinander trennen lassen.

24. Kontrazeptionelles Kit nach einem der Ansprüche 21, 22 oder 23, dadurch gekennzeichnet, daß die separaten Untereinheiten jeweils 7 Dosierungseinheiten
15 enthalten.

25. Kontrazeptionelles Kit nach einem der vorstehenden Ansprüche 21 bis 24, dadurch gekennzeichnet, daß die erste Stufe 28 plus 7 oder 28 plus ein Mehrfaches von 7 tägliche Dosierungseinheiten umfaßt.

20

26. Kontrazeptionelles Kit nach einem der vorstehenden Ansprüche 21 bis 25, dadurch gekennzeichnet, daß die zweite Stufe 7 tägliche Dosierungseinheiten umfaßt.

27. Kontrazeptionelles Kit nach einem der vorstehenden Ansprüche 21 bis 26,
25 dadurch gekennzeichnet, daß das Estrogen der ersten Stufe aus der Gruppe der Verbindungen

- 17 β -Estradiol,
Ethinylestradiol und
30 17 β -Estradiolvalerat

und das Gestagen aus der Gruppe der Verbindungen

- Dienogest
Gestoden,
35 Levonorgestrel,
Desogestrel,
3-Ketodesogestrel,
Drospironenon,
Cyptoeronacetat,

Norgestimat und
Norethisteron sowie

das Estrogen der zweiten Hormonkomponente aus der Gruppe der Verbindungen.

5

17 β -Estradiol,
Ethinylestradiol und
17 β -Estradiolvalerat

10 ausgewählt ist.

28. Kontrazeptionelles Kit nach einem der vorstehenden Ansprüche 21 bis 27,
dadurch gekennzeichnet, daß das Estrogen der ersten Stufe in jeder täglichen
Dosierungseinheit in einer Dosis von

15

1.0 bis 6.0 mg 17 β -Estradiol,
0.015 bis 0.025 mg Ethinylestradiol,
1.0 bis 4.0 mg 17 β -Estradiolvalerat

20 und das Gestagen in jeder täglichen Dosierungseinheit in einer Dosis von

1.0 bis 3.0 mg Dienogest
0.05 bis 0.075 mg Gestoden
0.05 bis 0.125 mg Levonorgestrel
0.06 bis 0.15 mg Desogestrel
0.06 bis 0.15 mg 3-Ketodesogestrel
1.0 bis 3.0 mg Drospironenon
1.0 bis 2.0 mg Cyptoeronacetat
0.2 mg bis 0.3 mg Norgestimat
0.35 bis 0.75 mg Norethisteron

25

30

enthalten ist.

29. Kontrazeptionelles Kit nach einem der vorstehenden Ansprüche 21 bis 28,
dadurch gekennzeichnet, daß in der zweiten Stufe in jeder täglichen
35 Dosierungseinheit eine Menge von

1.0 bis 6.0 mg 17 β -Estradiol,
0.002 bis 0.04 mg Ethinylestradiol,
1.0 bis 4.0 mg 17 β -Estradiolvalerat

enthalten ist.

30. Methode zur Kontrazeption bei weiblichen Säugetieren umfassend eine
5 mindestens 30 und maximal 84tägige sequentielle Gabe täglicher Dosierungseinheiten
von mindestens 25 und maximal 77 diskreter täglicher oder kontinuierlicher
Dosierungseinheiten während einer ersten Stufe und 5, 6 oder 7 täglicher diskreter
oder kontinuierlicher Dosierungseinheiten während einer zweiten Stufe enthaltend in
der ersten Stufe als hormonellen Wirkstoff in Kombination ein Estrogen- und in
10 mindestens zur Ovulationshemmung ausreichender Dosierung ein Gestagenpräparat
in einstufiger Ausbildung und in der zweiten Stufe als hormonellen Wirkstoff
lediglich ein Estrogenpräparat.

31. Methode nach Anspruch 30, dadurch gekennzeichnet, daß in der ersten Stufe
15 25 oder 26 tägliche Dosierungseinheiten gegeben werden.

32. Methode nach Anspruch 30, dadurch gekennzeichnet, daß in der ersten Stufe
mindestens 28 und maximal 77 tägliche Dosierungseinheiten gegeben werden.

20 33. Methode nach Anspruch 32, dadurch gekennzeichnet, daß in der ersten Stufe
28 tägliche Dosierungseinheiten gegeben werden.

34. Methode nach Anspruch 32, dadurch gekennzeichnet, daß in der ersten Stufe
28 plus 7 oder 28 plus ein Mehrfaches von 7 tägliche Dosierungseinheiten gegeben
25 werden.

35. Methode nach einem der vorstehenden Ansprüche 30 bis 34, dadurch
gekennzeichnet, daß in der zweiten Stufe 7 tägliche Dosierungseinheiten gegeben
werden.

30

36. Methode nach Anspruch 31, dadurch gekennzeichnet, daß in der zweiten Stufe
5 oder 6 tägliche Dosierungseinheiten gegeben werden.

37. Methode nach einem der vorstehenden Ansprüche 30 bis 36, dadurch
35 gekennzeichnet, daß das Estrogen in den Dosierungseinheiten der ersten Stufe aus der
Gruppe der Verbindungen

17 β -Estradiol,
Ethinylestradiol und

17 β -Estradiolvalerat

und das Gestagen aus der Gruppe der Verbindungen

5 Dienogest
 Gestoden,
 Levonorgestrel,
 Desogestrel,
 3-Ketodesogestrel,
 Drospironenon,
10 Cyptoeronacetat,
 Norgestimat und
 Norethisteron sowie

das Estrogen in den Dosierungseinheiten der zweiten Hormonkomponente aus der
15 Gruppe der Verbindungen.

 17 β -Estradiol,
 Ethinylestradiol und
 17 β -Estradiolvalerat

20

ausgewählt ist.

38. Methode nach einem der vorstehenden Ansprüche 30 bis 37, dadurch
gekennzeichnet, daß das Estrogen der ersten Stufe in jeder täglichen
25 Dosierungseinheit in einer Dosis von

 1.0 bis 6.0 mg 17 β -Estradiol,
 0.015 bis 0.025 mg Ethinylestradiol,
 1.0 bis 4.0 mg 17 β -Estradiolvalerat

30

und das Gestagen in jeder täglichen Dosierungseinheit in einer Dosis von

 1.0 bis 3.0 mg Dienogest
 0.05 bis 0.075 mg Gestoden
 0.05 bis 0.125 mg Levonorgestrel
35 0.06 bis 0.15 mg Desogestrel
 0.06 bis 0.15 mg 3-Ketodesogestrel
 1.0 bis 3.0 mg Drospironenon
 1.0 bis 2.0 mg Cyptoeronacetat
 0.2 mg bis 0.3 mg Norgestimat

0.35 bis 0.75 mg Norethisteron

gegeben wird.

- 5 39. Methode nach einem der vorstehenden Ansprüche 30 bis 38, dadurch gekennzeichnet, daß in der zweiten Stufe in jeder täglichen Dosierungseinheit eine Menge von

10 1.0 bis 6.0 mg 17 β -Estradiol,
0.002 bis 0.04 mg Ethinylestradiol,
1.0 bis 4.0 mg 17 β -Estradiolvalerat

gegeben wird.

- 15 40. Methode nach einem der Ansprüche 30 bis 39 worin das weibliche Säugetier ein homo sapiens sapiens ist.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Application No
PCT/DE 96/01192

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K31/585 A61K31/57 A61K31/565 //(A61K31/585,31:565),
(A61K31/57,31:565), (A61K31/565,31:565)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO,A,95 07081 (SATURNUS AG ;KONINCKX PHILIPPE ROBERT MARIE (BE)) 16 March 1995 see the whole document ---	1-40
Y	BUNDESVERBAND D. PHARM. IND. E.V.: "Rote Liste 1995" 1995, EDITIO CANTOR, AULENDORF/WÜRTT. XP002019696 siehe Nr.75072: "Primosiston" ---	1-40
Y	WO,A,92 07589 (ALZA CORP) 14 May 1992 see page 14, paragraph 1 ---	1-40
P,Y	DE,A,44 11 585 (SCHERING AG) 5 October 1995 see the whole document ---	1-40
	--- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 November 1996

Date of mailing of the international search report

11. 12. 96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Stierman, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/DE 96/01192

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,Y	DE,A,43 44 405 (EHRlich MARIKA DR MED ;KUHL HERBERT PROF DR PHIL NAT (DE)) 29 June 1995 see the whole document ---	1-40
A	BUNDESverband D. PHARM. IND. E.V.: "Rote Liste 1995" 1995 , EDITIO CANTOR , AULENDORF/WÜRTT. XP002019697 siehe Nr. 75135: "Oviol 22 / Oviol 28" siehe Nr. 75138: "Sequostat" -----	1-40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/DE96/01192

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

Claims fully searched: 8, 18, 27, 37.

Claims not fully searched: 1-7, 9-17, 19-26, 28-36, 38-40.

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/DE96/01192

The designations "estrogen preparation" and "gestagen preparation" do not make sufficiently clear which specific compounds are meant. The search had to be confined to the substances explicitly named in the claims and to the general inventive concept.

Compounds known as "drospironenone" and "cyptoerone acetate" do not exist. It has been assumed that these terms involve typographical errors and that the compounds meant are "drospirenone" and "cyproterone acetate".

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 96/01192

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO-A-9507081	16-03-95	NL-A-	9301562	03-04-95
		AU-A-	7695294	27-03-95
		CA-A-	2171460	16-03-95
		EP-A-	0717626	26-06-96
		FI-A-	961098	03-04-96

WO-A-9207589	14-05-92	US-A-	5122382	16-06-92
		AU-A-	9041991	26-05-92
		CA-A-	2088778	30-04-92
		EP-A-	0577602	12-01-94
		JP-T-	6502429	17-03-94
		NZ-A-	240361	26-07-95
		US-A-	5320850	14-06-94
		US-A-	5314694	24-05-94
		US-A-	5198223	30-03-93

DE-A-4411585	05-10-95	AU-A-	2073595	23-10-95
		WO-A-	9526730	12-10-95

DE-A-4344405	29-06-95	AU-A-	1062595	17-07-95
		CA-A-	2179422	06-07-95
		WO-A-	9517895	06-07-95
		EP-A-	0735881	09-10-96
		FI-A-	962559	19-06-96
		NO-A-	962663	21-08-96

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/DE 96/01192

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 A61K31/585 A61K31/57 A61K31/565 //(A61K31/585,31:565),
(A61K31/57,31:565),(A61K31/565,31:565)

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO,A,95 07081 (SATURNUS AG ;KONINCKX PHILIPPE ROBERT MARIE (BE)) 16.März 1995 siehe das ganze Dokument ---	1-40
Y	BUNDESVERBAND D. PHARM. IND. E.V.: "Rote Liste 1995" 1995, EDITIO CANTOR, AULENDORF/WÜRTT. XP002019696 siehe Nr.75072: "Primosiston" ---	1-40
Y	WO,A,92 07589 (ALZA CORP) 14.Mai 1992 siehe Seite 14, Absatz 1 ---	1-40
P,Y	DE,A,44 11 585 (SCHERING AG) 5.Oktober 1995 siehe das ganze Dokument --- -/-	1-40

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

* "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

* "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

* "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

* "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

* "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

* "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

* "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

* "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

* "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

28. November 1996

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

11. 12. 96

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Stierman, B

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/DE 96/01192

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,Y	DE,A,43 44 405 (EHRlich MARIKA DR MED ;KUHL HERBERT PROF DR PHIL NAT (DE)) 29.Juni 1995 siehe das ganze Dokument ---	1-40
A	BUNDESVERBAND D. PHARM. IND. E.V.: "Rote Liste 1995" 1995 , EDITIO CANTOR , AULENDORF/WÜRTT. XP002019697 siehe Nr. 75135: "Oviol 22 / Oviol 28" siehe Nr. 75138: "Sequostat" -----	1-40

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 96/ 01192

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

2. ☒ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
vollständig recherchierte Patentansprüche : 8,18,27,37
unvollständig recherchierte Patentansprüche: 1-7,9-17,19-26,28-36,38-40
./.

3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.

2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.

4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/DE 96/ 01192

WEITERE ANGABEN

PCT/SA/ 210

Die Bezeichnungen "Estrogenpräparat" und "Gestagenpräparat" verdeutlichen nicht ausreichend, welche spezifischen Verbindungen gemeint sind. Die Recherche musste sich auf die explizit in den Ansprüchen genannten Substanzen und auf das allgemeine erfinderische Konzept beschränken. Die Verbindungen "Drospironenon" und "Cyptoeronacetat" existieren nicht. Es wurde angenommen, dass es sich hierbei um einen Schreibfehler handelt und die Verbindungen "Drospirenon" und "Cyproteronacetat" gemeint sind.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 96/01192

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO-A-9507081	16-03-95	NL-A- 9301562	03-04-95
		AU-A- 7695294	27-03-95
		CA-A- 2171460	16-03-95
		EP-A- 0717626	26-06-96
		FI-A- 961098	03-04-96

WO-A-9207589	14-05-92	US-A- 5122382	16-06-92
		AU-A- 9041991	26-05-92
		CA-A- 2088778	30-04-92
		EP-A- 0577602	12-01-94
		JP-T- 6502429	17-03-94
		NZ-A- 240361	26-07-95
		US-A- 5320850	14-06-94
		US-A- 5314694	24-05-94
		US-A- 5198223	30-03-93

DE-A-4411585	05-10-95	AU-A- 2073595	23-10-95
		WO-A- 9526730	12-10-95

DE-A-4344405	29-06-95	AU-A- 1062595	17-07-95
		CA-A- 2179422	06-07-95
		WO-A- 9517895	06-07-95
		EP-A- 0735881	09-10-96
		FI-A- 962559	19-06-96
		NO-A- 962663	21-08-96
